

氏名	榎本 真美			
学位の種類	博士（医学）			
学位記番号	博乙第 2842 号			
学位授与年月	平成 29年 7月 25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	スペックルトラッキング心エコー図法を用いた糖尿病 における潜在性心筋障害の病態解明			
主査	筑波大学教授	医学博士	宮内 卓	
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	齋藤 知栄	
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	山岸 良匡	
副査	筑波大学講師	博士（医学）	矢藤 繁	

## 論文の内容の要旨

榎本真美氏の学位論文は、糖尿病での潜在性心筋障害においてスペックルトラッキング心エコー法を用いて病態解明の研究をしたものである。その要旨は以下のとおりである。

### （目的）

スペックルトラッキング法は、心筋エコー信号であるスペックルの追跡により、局所心筋収縮動態を非侵襲的に定量評価する新しい診断法である。本研究の目的は2次元スペックルトラッキング心エコー法及び3次元スペックルトラッキング法を用い、糖尿病性心筋症の潜在的心筋異常の特徴を明らかにすること、さらに、糖尿病性心筋症における微小血管障害の臨床的重要性を明らかにすることである。このために、著者は、（研究1）虚血性心疾患も高血圧もない糖尿病コントロール不良症例を用いて糖尿病性心筋症の潜在的心筋異常の特徴を検討し、（研究2）2型糖尿病症例を用いて糖尿病患者における潜在性心筋収縮異常が糖尿病性微小血管障害とどのように関連するか検討した。

### （方法と結果）

【研究1】著者は、平均HbA1cが10%のコントロール不良2型糖尿病患者114人と年齢・性別を合致させた健常者24名を対象とした。糖尿病114症例は高血圧の合併あり74人、合併なし40人である。冠動脈狭窄や器質的心疾患を有する者は除外した。著者は、心筋局所収縮率をスペックルトラッキング心エコー法を用いて計測している。

健常者と正常血圧糖尿病患者との間で左室駆出率や、左室心筋重量係数、拡張機能指標、左房容量係数、BNP (brain natriuretic peptide) に有意差は認めなかったが、左室長軸方向収縮率および心内膜層の壁厚増加率は正常血圧糖尿病患者で有意に低下を認めた。著者は、正常血圧糖尿病患者における長軸方向収縮率の低下はbody mass index ( $R=0.49, p<0.01$ ) および血圧 ( $R=0.36, p<0.01$ ) と有意な相関を示したことを明らかにしている。

【研究 2】 著者は、2 型糖尿病症例 77 名と年齢を一致させた健常者 35 名を対象とした。冠動脈疾患合併症例や左室駆出率 50%未満の症例は除外した。増殖性網膜症、微量アルブミン尿、心電図 R-R 間隔変動係数 (CVRR : Coefficient of Variation of R-R intervals) <3%を糖尿病性微小血管障害の合併ありと定義した。著者は、通常的心エコー図計測に加え、3 次元スペックルトラッキング心エコー法を用い、左室全体の壁厚増加率、長軸方向収縮率、円周方向収縮率、および心内膜面積変化率を計測している。

左室駆出率、左室心筋重量、壁厚増加率は健常群と糖尿病群で有意差を認めなかった。一方、著者は、長軸方向収縮率、円周方向収縮率、および心内膜面積変化率が健常群と比較し、糖尿病群で有意に障害されていた ( $-12.0 \pm 3.0\%$  vs  $-16.2 \pm 1.9\%$ 、 $-27.7 \pm 7.1\%$  vs  $-32.2 \pm 5.7\%$ 、 $-37.6 \pm 7.6\%$  vs  $-44.0 \pm 6.2\%$ 、 $P < 0.001$ ) ことを明らかにしている。著者は、糖尿病群において長軸方向収縮率は CVRR ( $R=0.58$ 、 $P < 0.001$ )、網膜症、腎症のステージと関連していたことを明らかにしている。

#### (考察)

【研究 1】【研究 2】の結果より、著者は、糖尿病性微小血管障害およびその重症度は、長軸方向の左室収縮性低下に特徴づけられる左室心内膜層機能不全と関連していることを明らかにしている。正常血圧糖尿病群における長軸方向の左室収縮機能の低下は、肥満や血圧と相関が認められたことより、心筋傷害進展予防において体重および血圧コントロールが重要であることを、著者は明らかにしている。さらに、心肥大や拡張機能障害を認めないにも関わらず、正常血圧糖尿病症例において局所収縮の異常を認めたことにより、局所収縮率の異常は拡張機能障害や心肥大よりも、早期の糖尿病性心筋傷害のマーカーであることが、著者の研究で明らかになっている。

さらに、著者の研究で、左室心筋線維は内層で長軸方向に  $\beta$  走行しており、心内膜側の壁厚増加不良を伴う長軸方向の収縮機能の低下は、心内膜側の心筋障害を示唆すると考えられた。また、著者の研究で、中層線維は円周方向に走行しており、年齢に関連した円周方向の機能低下は、病変が心内膜側より中層へと及んでいることを示唆していることが考えられた。

ゆえに、このスペックルトラッキング心エコー法を用いた著者の研究成果は、糖尿病性心筋障害の発生メカニズムの解明に寄与するものであり、さらに、糖尿病性心筋障害への新しい診断法開発にも貢献するものであることが示されている。

### 審査の結果の要旨

#### (批評)

著者の研究にて、ヒト糖尿病心において、心筋肥大や拡張障害の出現よりも早期に長軸方向の収縮機能が低下していることが、スペックルトラッキング心エコー法にて初めて示された。ゆえに、局所収縮率の異常は拡張機能障害や心肥大よりも、早期の糖尿病性心筋障害のマーカーであることが、著者の研究で明らかになっている。

さらに、著者の研究において心臓自律神経障害の指標である心電図 R-R 間隔変動係数 (CVRR 値) は長軸方向収縮率と明らかな関連を示した指標の一つであり、長軸方向の機能障害は糖尿病患者の心機能不全に関連した心臓自律神経障害の指標になり得ることが示された。これら著者の研究成果は、糖尿病性心筋障害の発生メカニズムの解明に寄与するものであり、さらに、このスペックルトラッキング心エコー法を用いた検査は糖尿病性心筋障害への新しい診断法開発にも貢献するものであり、高く評価されるものである。

平成 29 年 5 月 15 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。